Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. E. W o l l h e i m

DER EINFLUSS DER RÖNTGEN-GANZKÖRPERBESTRAHLUNG AUF DIE ENZYMAKTIVITÄT DER LACTAT-DEHYDROGENASE UND d-HYDROXYBUTYRATDEHYDROGENASE IN LEBER, NIERE UND SERUM BEI TETRACHLORKOHLENSTOFF-GESCHÄDIGTEN RATTEN.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von
Christa Heinen
aus Unna

Würzburg 1967

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. E. W o l l h e i m

DER EINFLUSS DER RÖNTGEN-GANZKÖRPERBESTRAHLUNG AUF DIE ENZYMAKTIVITÄT DER LACTAT-DEHYDROGENASE UND α-HYDROXYBUTYRATDEHYDROGENASE IN LEBER, NIERE UND SERUM BEI TETRACHLORKOHLENSTOFF-GESCHÄDIGTEN RATTEN.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von
Christa Heinen
aus Unna

Würzburg 1967

Referent: Professor Dr. med. H. B r a u n
Korreferent: Professor Dr. med. E. W o l l h e i m

Tag der Promotion: 21. 7. 67

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Fragestellung	3
III.	Chemie	3
IV.	Material und Methode	5
V.	Ergebnisse	17
VI.	Diskussion	24
VII.	Zusammenfassung	27
VIII.	Literatur	29

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung

In den letzten Jahren rückten ionisierende Strahlen wegen ihrer diagnostischen und therapeutischen Verwendung in den Vordergrund klinischen Interesses. Die von WROBLEWSKI, KARMEN und LA DUE gewonnenen Erkenntnisse, daß beim Gewebsuntergang Enzyme frei werden und sich in Form einer Aktivitätserhöhung im Blutserum nachweisen lassen, gaben die Möglichkeit, Zellschäden frühzeitig zu erkennen. So verwendeten WROBLEWSKI und LA DUE; ELLIOT und WILKINSON; HANSON, JOHANSSON und SIEVERS zur Früherkennung des Herzinfarktes Lactatdehydrogenase- (LDH) und α-Hydroxybutyratdehydrogenase- (HBDH) Untersuchungen. Sie haben den Vorteil, daß schon innerhalb der ersten 24 - 48 Stunden nach einem Infarktereignis hohe Enzymwerte zu finden sind, während beispielsweise EKG, Leukozytenzahl und Temperatur noch keinen Infarktnachweis erlauben. Diese Feststellung konnte inzwischen von SCHNEIDER, HEISE und LEHMANN; STICH und TSIRIMBAS bestätigt werden.

Besondere Bedeutung kommt den Enzymtesten auch in der Differentialdiagnose zu; sie erlauben z.B. eine Trennung des Myocardinfarktes von einer Angina pectoris, denn die LDH-Untersuchung gibt nur dann pathologische Werte, wenn - wie beim Myocardinfarkt - Gewebsläsionen eingetreten sind. Auch eine differentialdiagnostische Bedeutung soll den Enzymtesten bei der Unterscheidung maligner und benigner Tumoren zukommen, da sich die Enzymwerte bei Patienten mit gutartigen Tumoren im allgemeinen nicht von denen gesunder Menschen unterscheiden. (KABAKOW und ANTOPOL)

Da eine Röntgenganzkörperbestrahlung zu einem massiven Zelluntergang im Organismus führt, müßten, in Analogie zu den gefundenen Enzymerhöhungen im Serum beim Herzinfarkt, bei Leberzellschäden und malignen Tumoren,

auch hierbei erhöhte Enzymkonzentrationen im Serum gefunden werden.
Tierexperimentelle Untersuchungen nach Röntgenganzkörperbestrahlung wurden in den letzten Jahren von verschiedenen Autoren durchgeführt.(AMOROSO, LORENZ, LOSSEN und OSWALD; BRAUN, HORNUNG und HEISE; STENDER und ELBERT)
So wurde das nach Bestrahlung auftretende Schocksyndrom von HOCHREIN, BRAUN, REINERT und KRIEGSMANN als Zellmembranstörung, Dehydratation und Stoffwechselstörung aufgefasst.
Störungen im Wasserhaushalt wurden von anderer Seite diskutiert. (MC DONALD, JENSEN, URRY, BOLIN und PRICE)
Wieder andere Autoren stellten eine Enzymverschiebung von den Mitochondrien in das Cytoplasma fest. (BRAUN, HORNUNG und HEISE)

Da sich die enzymatischen Testmethoden als besonders empfindliche Indikatoren für Zellläsionen erwiesen haben, wurde in dieser Arbeit mit obenerwähnter Methode das Verhalten der Enzymkonzentrationen bei mit Tetrachlorkohlenstoff (CCl_4) vorgeschädigten Organismen untersucht, die zusätzlich noch mit einer Dosis von 6oo R bestrahlt wurden.
In den letzten Jahren ist die Zahl der Fälle mit einer Leberzellschädigung durch Tetrachlorkohlenstoff, der entweder per os als Anthelminticum oder per inhalationem in chemischen Betrieben in den menschlichen Organismus gelangt, stark angestiegen. (POPPER und SCHAFFNER)
Da auch solche Patienten durch Röntgenstrahlen geschädigt werden können, ist das Verhalten der Enzymaktivitäten in diesem Falle von aktueller Bedeutung.

II. Fragestellung

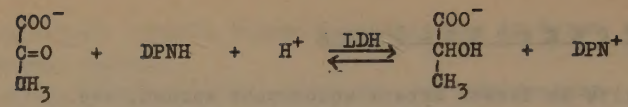
Es sollte in dieser Arbeit untersucht werden, wie sich der Einfluß einer Röntgenganzkörperbestrahlung auf den Organismus, der schon vorher akut durch Tetrachlorkohlenstoff (CCl_4) geschädigt war, auswirkt, ferner inwieweit die Änderungen der LDH- und HBDH-Aktivitäten einen Leberschaden durch CCl_4 - Einwirkung erkennen lassen.

Von Interesse war weiterhin, wie sich die beiden untersuchten Enzyme LDH und HBDH beim Strahlenschaden zueinander verhalten, und inwieweit sich ein Unterschied der Enzymaktivitäten nach CCl_4 - Vergiftung sowie nach Vergiftung und Bestrahlung im Organgewebe und im Serum nachweisen läßt. Des weiteren interessierte die Frage, inwieweit ein Zusammenhang zwischen Gesamteiweiß und Hämatokrit besteht.

III. Chemie

Für die vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen wurden zum Nachweis etwaiger Aktivitätsänderungen, einerseits bei Tetrachlorkohlenstoffvergiftung und andererseits bei zusätzlichem Röntgenschaden, aus der Gruppe der Dehydrogenasen die Lactatdehydrogenase (LDH) und die α-Hydroxybutyratdehydrogenase (HBDH) verwandt. Von manchen Autoren wird vermutet, daß die HBDH möglicherweise ein Isoenzym der LDH darstellt. (WIELAND und PFLEIDERER) Beide Enzyme wurden hier aber als voneinander unabhängig betrachtet.

Die LDH katalysiert als Redoxkatalysator im Rahmen der anaeroben Glykolyse und der Gluconeogenese die Reaktion:

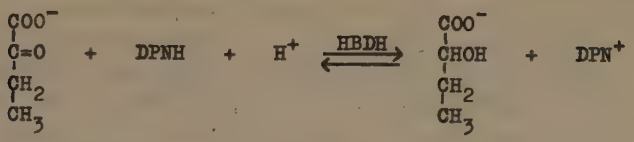


Brenztraubensäure (Pyruvat) — Milchsäure (Lactat)

wobei das Gleichgewicht auf der Seite von Lactat und DPN^+ liegt. Das Enzym wurde erstmals 1940 aus Muskel- und Tumorgewebe in kristallisierter Form gewonnen. In neuester Zeit wurde die LDH aus verschiedenen Tiergeweben in kristallisierter Form neu dargestellt. Dabei stellte sich heraus, daß die aus Herz, Leber, Erythrozyten, Skelettmuskulatur, Tumoren u.a.m. gewonnenen Enzyme in ihrer Proteinstruktur trotz gleicher Wirkungs- und Substrat-Spezifität ein unterschiedliches Verhalten zeigen. (BIOCHEMICA BOEHRINGER) Da die LDH einen lebenswichtigen Reaktionsablauf katalysiert, ist die in den letzten Jahren gemachte Beobachtung, daß durch energiereiche Strahlen lebensnotwendige Redoxsysteme entscheidend gehemmt werden können, hierfür von besonderer Bedeutung.

ROSALKI und WILKINSON fanden das Enzym HBDH. Sie arbeiteten eine neue Methode zur Enzymuntersuchung aus, als sie der Struktur nach ähnliche Substrate in bekannte Enzymreaktionen einsetzten. Sie wählten als Ausgangssubstrat statt der Brenztraubensäure der LDH-Bestimmung das um eine CH_2-Gruppe reichere α-Ketobutyrat. Unter Verwendung von DPNH vollzog sich der gleiche Reaktionsablauf. Bei der Serumaktivitätsbestimmung an Patienten mit den verschiedenartigsten Krankheiten stellten die Autoren fest, daß es je nach Verwendung des Substrates Pyruvat oder α-Ketobutyrat zu einem unterschiedlichen Reaktionsumsatz kam. Aufgrund dessen nahmen sie das Vorhandensein zweier getrennter Enzyme LDH und HBDH an.

Die HBDH katalysiert die Redoxreaktion:



α -Ketobutyrat α -Hydroxybutyrat

Die Aktivitätsmessung von LDH und HBDH erfolgte nach dem Optischen Test, der 1936 von WARBURG und CHRISTIAN beschrieben wurde. Grundsätzlich wird dabei die Oxydation von DPNH[1] gemessen. Da DPNH eine starke Lichtabsorption im Wellenbereich 33o - 37o mμ aufweist (Absorptionsmaximum bei 34o mμ), während das oxydierte Diphospho-pyridin-nukleotid hier nicht absorbiert, läßt sich an der Abnahme der Lichtabsorption die Oxydation von DPNH $\longrightarrow$ DPN^+ optisch verfolgen. Die Abnahme der Lichtabsorption pro Zeiteinheit gilt so als Maß für die Aktivität des die Reaktion katalysierenden Enzyms.

IV. Material und Methode

Die experimentellen Untersuchungen wurden an 74 weissen Wistar-Ratten durchgeführt. Die Versuchstiere mit einem Gewicht von 18o g bis 28o g wurden bis zum Zeitpunkt der erstmaligen Injektion von Tetrachlorkohlenstoff in Sammeldrahtkäfigen gehalten und mit Rekord-Trockennahrung (Märkische Kraftfutterwerke Berlin-Templehof) und mit Brot gefüttert. Wasser bekamen sie ad libitum.

1) Heute wird die DPNH Nicotin-amid-adenin-dinucleotid (= NADH) bezeichnet. (DIXON)

In Anlehnung an frühere Untersuchungen über die Tetrachlorkohlenstoffvergiftung (CAMERON und KARUNARANTE; DISCHER; KREY; POPPER und SCHAFFNER; RÖTTGER) wurde zur Erzeugung einer akuten CCl_4 - Vergiftung Tetrachlorkohlenstoff in einer Dosis von 1,o ml pro kg Körpergewicht, auf das zehnfache mit sterilisiertem Olivenöl verdünnt, subcutan (in die Schenkelbeuge) injiziert. Die Verdünnung mit sterilisiertem Olivenöl wurde zur Vermeidung von Hautnekrosen vorgenommen. Die subcutane Injektion von Tetrachlorkohlenstoff wurde zweimal, im Abstand von 5 Tagen, durchgeführt. Die Hälfte der CCl_4 - geschädigten Tiere erhielt eine zusätzliche Röntgendosis von 6oo R in Form einer einmaligen Ganzkörperbestrahlung. Die Röntgenbestrahlung erfolgte am Tage nach der zweiten (d.h. der letzten) Tetrachlorkohlenstoffinjektion. Die Röntgendosis von 6oo R ist nach BACQ und ALEXANDER für Ratten die letale Dosis LD 5o/3o, d.h. nur 5o % der Versuchstiere überleben den 3o. Tag nach der Bestrahlung. Dabei wurde das Therapiegerät Tuto-Stabilivolt (Siemens-Reiniger) unter folgenden Apparatbedingungen verwendet:
18o kV, 15 mA, o,5 mm Cu-Filter, Dosisleistung 52 R/min, Fokus-Tier-Abstand 4o cm. Die CCl_4 - geschädigten und zusätzlich bestrahlten Tiere wurden im Abstand von 2,4, 6,8,1o Tagen nach der einmaligen Röntgenapplikation von 6oo R untersucht. Jede Versuchsgruppe enthielt 6 Ratten.

Um eine zeitlich genaue Gegenüberstellung der tetrachlorkohlenstoffgeschädigten Ratten zu den Versuchstieren mit zusätzlichem Röntgenschaden zu gewährleisten, wurden die Untersuchungen der nur CCl_4 - geschädigten Ratten ebenfalls im Abstand von 2, 4, 6, 8, 1o Tagen, d.h. zum gleichen Zeitpunkt wie bei den strahlengeschädigten Tieren, durchgeführt. Jede Versuchsgruppe bestand auch hier aus 6 Tieren. Es gelangten demnach insgesamt 3o mit Tetrachlorkohlenstoff geschädigte Tiere und 3o CCl_4 - geschädigte Ratten mit zusätzlichem Röntgenschaden zur Untersuchung, da die während der einzelnen Versuchsanordnungen verstorbenen Tiere (14) ersetzt wurden.

Zur Gewinnung des für die Untersuchung notwendigen Blutserums und der Organe Leber und Niere wurden die Ratten durch Herzpunktion getötet. In Äthernarkose erfolgte die Eröffnung des Abdomens. Nach Durchtrennung des Zwerchfells wurden mittels einer Rekordspritze durch Punktion des rechten Herzventrikels 5-6 ccm Blut gewonnen. Hierbei wurde zur Erzielung möglichst genauer Aktivitätswerte in den Organen eine möglichst vollständige Entblutung angestrebt. Um einen Aktivitätsabfall zu verhindern, wurden das gewonnene Blut und die entnommenen Organe bis zur Weiterverarbeitung am gleichen Tag bei einer Temperatur von + 2° C im Kühlschrank aufbewahrt.

Die Homogenisierung der Organgewebe erfolgte im Potter-Elvehjem-Homogenisator unter Eiskühlung (+ 2° C). Dazu wurden ca. 3oo mg Gewebe von den Organen entnommen und mit 1,o ml o,9 %-iger eisgekühlter Kochsalzlösung versetzt. Das Homogenat wurde dann im Verhältnis 1:4o mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Anschließend wurde das Stammhomogenat 1o Minuten lang bei 5ooo U/min. zentrifugiert und der Überstand bis zur weiteren Verwendung im Kühlschrank aufgehoben.
Das Blut wurde ebenfalls 1o Minuten bei 5ooo U/min. zentrifugiert, das gewonnene Serum bis zur Enzymbestimmung im Kühlschrank aufbewahrt. Mit der Hämatokritzentrifuge (International Equipment Company, Boston/USA) wurde bei 7ooo U/min nach 2,5 Minuten der Hämatokrti in heparinisierten Glaskapillaren bestimmt.

Zur Aktivitätsbestimmung der Enzyme LDH und HBDH im Serum und in den Organhomogenaten nach der Methode von ROSALKI und WILKINSON waren folgende Reagenzien notwendig:

1. o,o67 molarer Phosphatpuffer (pH 7,4)
2. reduz. Diphosphopyridinnukleotid (DPN^+)

Substrate:

1. Für die LDH-Bestimmung: Natriumpyruvat (pH 7,4)
2. Für die HBDH-Bestimmung: α-Ketobutyrat (ph 7,4)

Ansatz der Reagenzien und Substrate:

1. Phosphatpuffer

35,6o g Dinatriumhydrogenphosphat (Na_2HPO_4) sowie 27,218 g Kaliumdehydrogenphosphat (KH_2PO_4) werden abgewogen und jeweils in 1ooo,o ml Aq. bidest. gelöst. Danach wird Na_2HPO_4 mit KH_2PO_4 auf pH 7,4 eingestellt. 333,o ml des so gewonnenen Phosphatpuffers werden mit Aq. bidest. auf 1ooo,o ml aufgefüllt. Somit ergibt sich eine o,o67 molare Lösung.

2. reduz. Diphosphopyridinnucleotid:

o,o1o g DPNH werden abgewogen und in 4,o ml Phosphatpuffer (pH 7,4) gelöst. Die Lösung muß täglich neu angesetzt werden.

3. Natriumpyruvat-Lösung:

Man wiegt o,242o g Natriumpyruvat ab und stellt mit n/1o HCl auf pH 7,4 ein. Die Lösung wird mit Phosphatpuffer (pH 7,4) auf 1oo,o ml aufgefüllt.

4. Ketobutyratlösung:

1,o2o9 g α -Ketobuttersäure werden abgewogen und mit 1o %-iger Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Die Lösung wird mit Phosphatpuffer (pH 7,4) auf 1oo,o ml aufgefüllt.

Bestimmungsansatz für LDH und HBDH

Es wurden nacheinander in ein Reagenzglas pipettiert:

2,7o ml Phosphatpuffer (pH 7,4)
o,1o ml DPNH
o,1o ml Serum

dazu als Substrat o,1o ml Natriumpyruvat für die LDH- bezw. o,1o ml α -Ketobutyrat für die HBDH-Bestimmung.

Das Reaktionsgemisch wurde in eine 1o-mm-Küvette gegeben, mit einem Kunstoffspatel gemischt und sofort im Anschluß daran während 5 Minuten der Extinktionsabfall pro Minute am Eppendorf-Photometer bei 366 mμ abgelesen. Lagen die beim Serum gemessenen Extinktionsdifferenzen Δ E/min über o,o3o, wurde mit Phosphatpuffer (pH 7,4) im Verhältnis 1 : 5 verdünnt und die Messung wiederholt.

Der gleiche Bestimmungsansatz von LDH und HBDH im Serum gilt bei der Bestimmung dieser Enzyme in den Stammhomogenaten (Leber und Niere). Eine vorherige Verdünnung mit Phosphatpuffer(pH 7,4) in folgenden Verhältnissen war nötig, da die Enzymaktivität anderenfalls für den optimalen Extinktionsbereich am Photometer zu hoch lag:

	LDH	HBDH
Leber	1 : 5o	1 : 2o
Niere	1 : 2o	1 : 2o

Bei allen Enzymaktivitätsmessungen im Serum wie in den Stammhomogenaten von Leber und Niere wurden Doppelmessungen durchgeführt und das arithmetische Mittel der gemessenen Werte zur Berechnung verwandt. Lagen die beiden ermittelten Werte nicht innerhalb der Fehlergrenze von 1o %, wurde eine neue Messung durchgeführt.

Gemäß der Feststellung der International Union of Biochemistry (IUB) bezieht man die Enzymaktivität auf 1 ml Untersuchungsmaterial. Anstelle der WROBLEWSKI-Einheiten werden heute die Internationalen Einheiten verwandt, die folgendermaßen definiert werden:

1 Internationale Einheit ist die Enzymmenge, die in einer Minute 1 μ Mol Substrat bei + 25° C umsetzt.

Der Umrechnungsfaktor o,482 muß mit der WROBLEWSKI-Einheit multipliziert werden, um die Internationalen Einheiten zu errechnen. Entsprechend dem Verhältnis der Extinktionskoeffizienten bei 34o mμ bezw. 366 mμ - (der molare Extinktionskoeffizient von DPNH beträgt bei 34o mμ 6,22 X $1o^6$ cm^2/Mol und bei 366 mμ 3,3o x $1o^6$ cm^2/Mol) - ist mit dem Faktor 1,89 zu multiplizieren (WROBLEWSKI und LA DUE).
Es gilt also:

$$E^{366}_{1\ min} \times 189oo \times o,482 = IE/ml\ Serum$$

Die gefundenen Einheiten werden auf 1 mg Protein bezogen, um die Enzymaktivitäten in den Organhomogenaten von Leber und Niere untereinander vergleichen zu können. Das Gesamteiweiß wurde nach der Methode von LOWRY, ROSEBROUGH, FARR und RANDALL bestimmt.

Arbeitsvorschrift:

o,5 ml Stammhomogenat und 1,5 ml 15 %-ige Trichloressigsäure (TCA) wurden in ein Reagenzglas pipettiert, 1o Minuten in den Kühlschrank gestellt und danach 15 Minuten bei 4ooo U/min zentrifugiert. Nach Abgießen des Überstandes gab man zum Bodensatz 1 ml 1 n NaOH, schüttelte kräftig und wartete bis der Niederschlag gelöst war. Die Lösung wurde mit Aq. dest. auf 1o,o ml aufgefüllt; 1,o ml davon wurde zu 4,o ml 2 %-iger Na_2CO_3 - Lösung gegeben. 1,o ml dieser Lösung wurden zusammen mit 5,o ml einer 1/1o NaOH-Lösung mit 2 %-iger Na_2CO_3, die 1 ml 1 %-iger $CuSO_4$ und 1 ml 2 %-iges Na-Tatrat enthält, in ein Reagenzglas pipettiert und 1o Minuten stehen gelassen. Danach wurden o,5 ml Folin-Reagenz hinzupipettiert und 3o Minuten später die Extinktion bei 75o mμ am Photometer abgelesen. Das Stammhomogenat wurde bei der Eiweißbestimmung im Verhältnis 1:1oo verdünnt. Dieser Faktor wurde bei der Berechnung der Eiweißwerte berücksichtigt.

Bei der Berechnung der Enzymaktivitäten mußte noch die entsprechende Verdünnung in den Homogenaten berücksichtigt werden:

1o x Verdünnung x Extinktion x 1,89 x o,482 = IE/ml

Die statische Berechnung der erhaltenen Werte erfolgte nach dem F-Test von FISCHER und dem t-Test nach Student (WEBER).

1. Streuung:

$$\sigma_x = \sqrt{\frac{\Sigma x_i^2 - \frac{(\Sigma x_i)^2}{n}}{n-1}}$$

2. F - Test:

$$F = \frac{\Sigma x_i^2 - \frac{(\Sigma x_i)^2}{n}}{n-1} : \frac{\Sigma y_i^2 - \frac{(\Sigma y_i)^2}{n}}{n-1}$$

Hierbei ist die größere durch die kleinere Varianz zu dividieren. F tab = 3,22 bei einer biologischen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %.

n	=	Anzahl der Tiere
$\bar{x}$	=	Mittelwerte der Normaltiere
$\bar{y}$	=	Mittelwerte der vergifteten bezw. zusätzlich bestrahlten Tiere
Σx_i	=	Summe der Einzelwerte der Normaltiere

3. t - Test:

$$t = \frac{|\bar{x} - \bar{y}|}{\sqrt{\sigma_{\bar{x}}^2 + \sigma_{\bar{y}}^2}}$$

4. Standardabweichung:

$$\sigma_{\bar{x}}^2 = \left[\frac{\Sigma x_i^2 - \frac{(\Sigma x_i)^2}{n}}{n-1}\right] : n$$

$$\sigma_{\bar{y}}^2 = \left[\frac{\Sigma y_i^2 - \frac{(\Sigma y_i)^2}{n}}{n-1}\right] : n$$

t tab = 1,9432 bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %. F tab und t tab wurden den Wissenschaftlichen Tabellen der DOCUMENTA GEIGY entnommen.

Tabelle 1

Proteingehalt der Homogenate in mg und des Serums in g %. Hämatokrtiwerte in %, aufgeführt als Mittelwert.

	Zahl	Leber	Niere	Serum	HKT
Normaltiere	1o	1,617 mg	1,514 mg	9,o61 %	37,o3 %
CCl_4 - geschädigte Tiere aller Gruppen	3o	1,o61 mg	1,o36 mg	7,83o %	39,93 %
CCl_4 - geschädigte und zusätzlich bestrahlte Tiere aller Gruppen	3o	o,966 mg	1,o27 mg	7,o41 %	31,18 %

Hämatokrtimittelwerte bei CCl_4-Vergiftung.

Tage nach Vergiftung	HKT im Mittel
o	37,o3 %
2	4o,54 %
4	4o,17 %
6	41,oo %
8	38,75 %
1o	39,17 %

Hämatokritmittelwerte bei CCl_4-Vergiftung u. zusätzlicher Röntgenganzkörperbestrahlung (6oo R).

Tage nach Bestrahlung	HKT im Mittel
o	37,o3 %
2	38,13 %
4	44,oo %
6	35,oo %
8	17,17 %
1o	21,6o %

Tabelle 2

Die Mittelwerte der mit Tetrachlorkohlenstoff geschädigten Tiere. F emp und t emp sind mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % angegeben. F tab = 3,22; t tab = 1,943

H B D H in IE / mg Protein (Serumaktivität in IE)

Tage nach Vergiftung		Leber	Niere	Serum
o	n	1o	1o	1o
	$\bar{x}$	1597,1ooo	2858,4ooo	132,7ooo
	σ x	327,264o	853,1783	15,3742
2	n	6	6	6
	$\bar{y}$	1577,6ooo	1239,3ooo	7o,8ooo
	σ y	369,1221	825,9682	23,462o
	F emp	1,31o1	1o,6665	1,3973
	t emp	o,o395	-	2,816o
4	n	6	6	6
	$\bar{y}$	2446,8ooo	2777,6ooo	59,4ooo
	σ y	583,6328	1181,8426	23,2886
	F emp	1,9o83	1,1513	1,3767
	t emp	1,2699	o,o554	2,6267
6	n	6	6	6
	$\bar{y}$	2258,4ooo	2142,1ooo	53,7ooo
	σ y	2471,23o8	11o8,6423	19,1544
	F emp	54,7o2o	1,o131	1,o737
	t emp	-	o,512o	3,2164
8	n	6	6	6
	$\bar{y}$	1813,8ooo	1588,3ooo	69,2ooo
	σ y	293,6465	1474,4531	22,7629
	F emp	2,o7o2	3,3483	4,5618
	t emp	o,4929	-	-
1o	n	6	6	6
	$\bar{y}$	2347,3ooo	1698,8ooo	68,2ooo
	σ y	192o,23o7	781,2o94	16,891o
	F emp	3,4428	11,9273	1,38o8
	t emp	-	-	2,824o

Die Mittelwerte der mit Tetrachlorkohlenstoff geschädigten Tiere. F emp und t emp sind mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % angegeben. F tab = 3,22; t tab = 1,943

L D H in IE / mg Protein (Serumaktivität in IE)

Tage nach Vergiftung		Leber	Niere	Serum
0	n	1o	1o	1o
	$\bar{x}$	6o53,5ooo	4811,3ooo	232,9ooo
	σ x	1662,5248	13o8,o316	31,4186
2	n	6	6	6
	$\bar{y}$	6188,6ooo	2o92,9ooo	147,7ooo
	σ y	1391,843o	619,23o4	6o,2141
	F emp	2,378o	4,462o	2,2o38
	t emp	o,o623	-	1,2545
4	n	6	6	6
	$\bar{y}$	1o447,9ooo	4o77,6ooo	156,7ooo
	σ y	1673,3797	1447,98oo	5o,o385
	F emp	1,6451	1,36o1	1,5219
	t emp	1,8629	o,376o	1,2897
6	n	6	6	6
	$\bar{y}$	7618,5ooo	3146,oooo	1o4,3ooo
	σ y	364o,o157	1768,o676	42,o188
	F emp	2,8762	1,o963	5,59o9
	t emp	o,3911	o,7572	-
8	n	6	6	6
	$\bar{y}$	6o45,oooo	2438,4ooo	2o1,9ooo
	σ y	1217,495o	1753,9766	56,4131
	F emp	3,1o77	5,o178	1,9344
	t emp	o,o413	-	o,48o1
1o	n	6	6	6
	$\bar{y}$	6649,8ooo	2124,8ooo	133,6ooo
	σ y	1435,3o3o	33o,2492	37,1716
	F emp	2,2361	2,6146	1,19o7
	t emp	o,2721	1,9617	2,o4o2

Tabelle 4

Die Mittelwerte der mit Tetrachlorkohlenstoff geschädigten und mit 6oo R bestrahlten Tiere. F emp und t emp sind mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % angegeben.
F tab = 3,22; t tab = 1,943

H B D H in IE / mg Protein (Serumaktivität in IE)

Tage nach Bestrahlung		Leber	Niere	Serum
o	n	1o	1o	1o
	$\bar{x}$	1597,1ooo	2858,4ooo	132,7ooo
	δ x	327,264o	853,1783	15,3742
2	n	6	6	6
	$\bar{y}$	2o42,3ooo	1734,5ooo	38,9ooo
	δ y	3o4,1o3o	8o4,8816	11,1o26
	F emp	1,93o2	11, 2359	3,1959
	t emp	o,9965	-	4,9462
4	n	6	6	6
	$\bar{y}$	26o8,9ooo	2587,8ooo	65,3ooo
	δ y	6o7,4416	866,729o	423,2319
	F emp	2,o666	1,6149	1,o743
	t emp	1,4664	o,2225	2,6243
6	n	6	6	6
	$\bar{y}$	2555,6ooo	2228,9ooo	35,1ooo
	δ y	527,1171	1o23,2oo7	9,3611
	F emp	1,5566	1,1588	4,4956
	t emp	1,5449	o,4725	-
8	n	6	6	6
	$\bar{y}$	2526,6ooo	1624,2ooo	67,7ooo
	δ y	755,1o46	1346,771o	22,2475
	F emp	3,1943	4,o132	1,2564
	t emp	1,129o	-	2,4o36
1o	n	6	6	6
	$\bar{y}$	19oo,8ooo	1991,1ooo	31,7ooo
	δ y	571,o454	726,6236	1o,1381
	F emp	1,8268	2,2978	72,5o49
	t emp	o,4614	o,7739	-

Tabelle 5

Die Mittelwerte der mit Tetrachlorkohlenstoff geschädigten und mit 6oo R bestrahlten Tiere. F emp und t emp sind mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % angegeben.
F tab = 3,22; t tab = 1,943

L D H in IE / mg Protein (Serumaktivität in IE)

Tage nach Bestrahlung		Leber	Niere	Serum
o	n	1o	1o	1o
	$\bar{x}$	6o53,5ooo	4811,3ooo	232,9ooo
	σ x	1662,5248	13o8,o316	31,4186
2	n	6	6	6
	$\bar{y}$	5667,5ooo	2469,9ooo	87,6ooo
	σ y	1362,315o	1254,6468	37,7485
	F emp	2,4822	1o,8691	1,1546
	t emp	o,1796	-	2,9585
4	n	6	6	6
	$\bar{y}$	1o758,7ooo	38o7,9ooo	143,6ooo
	σ y	2743,4865	1192,9147	35,5o25
	F emp	1,6339	2,oo39	1,3o53
	t emp	1,4668	o,o567	1,8836
6	n	6	6	6
	$\bar{y}$	755o, 5ooo	2611,4ooo	78,8ooo
	σ y	17o5,6164	1419,2433	29,7889
	F emp	1,5835	8,4942	1,854o
	t emp	o,6286	-	3,5593
8	n	6	6	6
	$\bar{y}$	8422,4ooo	26oo,3ooo	148,8ooo
	σ y	143o,7521	2o12,8713	4o,8o89
	F emp	2,25o4	4,2228	1,o123
	t emp	1,o8oo	-	1,6329
1o	n	6	6	6
	$\bar{y}$	7949,8ooo	3474,4ooo	8o,8ooo
	σ y	1892,4221	122o,8437	33,5176
	F emp	1,2863	1,9132	16,3485
	t emp	o,7528	o,7472	-

V. Ergebnisse

Von den 74 Tieren konnten nur 6o für die einzelnen Versuchsserien verwendet werden, da 14 in unterschiedlichen Abständen nach der CCl_4 - bezw. Strahlenschädigung verstarben.
Der Einfluß der CCl_4 - Vergiftung macht sich in den untersuchten Organen Leber und Niere, wie Tabelle 1 zeigt, in einer Abnahme ihres Proteingehaltes bemerkbar. Im Serum ist ebenfalls ein Abfall des Gesamteiweißes festzustellen, während der Hämatokrit geringfügig ansteigt. Bei den noch zusätzlich bestrahlten Tieren tritt ein weiterer Abfall des Gesamteiweißes ein. Der Hämatokrit ist ebenfalls erniedrigt.

In Tabelle 2 und 3 ist das Verhalten der Enzymaktivitäten der mit Tetrachlorkohlenstoff geschädigten Giergruppen gegenüber den Normaltieren aufgezeigt. Nach einer akuten CCl_4 - Vergiftung wurden Aktivitätsverhältnisse der HBDH und LDH in Leber, Niere und im Serum am 2., 4., 6., 8., 1o. Tag ermittelt.

HBDH-Aktivität in Leber und Niere nach Schädigung mit CCl_4 (Tab. 1; Abb. 1 und 2).

Die aus Kontrollmessungen ermittelten Mittelwerte von 1o Normaltieren ergaben, daß die Aktivität der HBDH im Nierengewebe fast doppelt so hoch lag wie im Leberparenchym. Als Folge der Tetrachlorkohlenstoffvergiftung fand sich am 2. Tag ein Aktivitätsabfall im Leberhomogenat. Im Nierengewebe war die Enzymkonzentration um mehr als 5o % gesunken. Infolge zu großer Varianz konnte dieser Wert statistisch nicht gesichert werden. Die Leber wies 4 Tage nach der Vergiftung einen Anstieg der Mittelwerte auf, während im Nierengewebe nur noch eine geringfügige Abweichung von der Normalgruppe zu sehen war. 6 Tage nach der Vergiftung fand sich im Leberhomogenat noch ein Anstieg der HBDH-Aktivität um etwa 4o %, während die Aktivität im Nierenhomogenat um 25 % herabgesetzt war. Der 8. und 1o. Tag zeigte für das

Lebergewebe weiterhin eine Zunahme der Aktivität der HBDH, während die Mittelwerte der Niere eine Enzymaktivitätsminderung aufwiesen.

LDH-Aktivität in Leber und Niere
nach Schädigung mit CCl_4 (Tab. 3; Abb. 1 und 2).

Die Mittelwerte in Tabelle 3 zeigen, daß die LDH-Konzentration in den untersuchten Organen aller Gruppen bedeutend höher lagen als die der HBDH. Bei den Normaltieren fand sich im Leberhomogenat die stärkste Aktivität der LDH. Im Gegensatz zur HBDH-Aktivität zeigte sich in der Leber am 2. Tag nach der Vergiftung ein geringer Aktivitätsanstieg der LDH. Die LDH-Konzentration in der Niere wies, genauso wie die der HBDH bei großer Streuung einen Aktivitätsabfall von mehr als 5o % auf. Am 4. Tag trat im Leberhomogenat der stärkste Anstieg der Aktivität ein, der während aller weiteren Untersuchungen nicht mehr überschritten wurde. Im Nierengewebe stieg am 4. Tag als Folge der Tetrachlorkohlenstoffvergiftung die LDH-Aktivität im Vergleich zum 2. Tag an, lag aber noch unter den Werten der Kontrolltiere. Am 6. Tag waren die Werte für die Leberaktivität weiterhin erhöht, in der Niere zeigten sie eine Aktivitätsminderung an. 2 Tage später hatte die Enzymaktivität in der Leber etwa wieder den Ausgangswert erreicht. Die Niere zeigte zum gleichen Zeitpunkt einen Aktivitätsabfall. Am 1o. Tag wies die Niere einen signifikanten Abfall ihrer Aktivität auf. Das Leberhomogenat ließ einen Anstieg seiner Aktivität erkennen, der statistisch nicht gesichert werden konnte.

HBDH- und LDH-Aktivität im Serum
nach Schädigung mit CCl_4 (Tab. 2 und 3; Abb. 3).

Die Serumaktivitätsverhältnisse der HBDH und LDH wurden mit den anderen Organen in Tabelle 2 und 3 aufgeführt. Sie kommen hier gesondert zur Besprechung. Wie in den Organgeweben wies auch im Serum der Normaltiere die LDH

eine wesentlich höhere Konzentration auf als die HBDH. Am 2., 4. und 6. Tag nach der Vergiftung war für die HBDH die Serumaktivität signifikant gesenkt. Zur gleichen Zeit trat auch bei der LDH ein Aktivitätsabfall ein. Am 8. Tag trat weiterhin für beide untersuchten Enzyme eine Aktivitätsminderung im Serum ein. Ein signifikanter Abfall ihrer Aktivitäten war für beide Enzyme am 1o. Tag zu verzeichnen.

Die Mittelwerte in Tabelle 4 und 5 zeigen das Verhalten der Enzymaktivitäten der mit Tetrachlorkohlenstoff und der zusätzlich mit einer Bestrahlung von 6oo R geschädigten Tiere. Nach einmaliger Applikation einer Röntgenganzkörperbestrahlung wurden jeden 2. bis zum 1o. Tag nach Bestrahlung die Enzymaktivitäten bestimmt.

HBDH-Aktivität in Leber und Niere
nach Schädigung mit CCl_4 und zusätzlicher Bestrahlung mit 6oo R
(Tab. 4; Abb. 1 und 2).

Die Wirkung der Röntgenstrahlen auf den mit Tetrachlorkohlenstoff geschädigten Organismus zeigte schon am 2. Tag nach der Strahleneinwirkung in den beiden untersuchten Organen ein unterschiedliches Bild. Die Leber reagierte mit einem Anstieg der HBDH-Aktivität, während in der Niere ein starker Abfall der Aktivität eintrat. Bis zum 4. Tag stieg die Leberaktivität um etwa 6o % an. Im Nierenhomogenat lagen die HBDH-Aktivitäten wenig unter den Ausgangswerten. Die Werte für den 6. Tag nach der Bestrahlung ergaben weiterhin einen Anstieg der Leberaktivität. Im Nierenhomogenat zeichnete sich ein weiterer Abfall der Enzymaktivität ab, der 2 Tage später seine stärkste Senkung gegenüber den Normalwerten zeigte. Zur gleichen Zeit (8. Tag) ergab sich im Leberparenchym gegenüber dem 6. Tag keine nennenswerte Änderung im Verhalten der HBDH-Aktivität. Am 1o. Tag war bei der Leber noch ein geringer Anstieg, bei der Niere ein Abfall gegenüber den Normalwerten zu verzeichnen.

LDH-Aktivität in Leber und Niere
nach Schädigung mit CCl_4 und zusätzlicher Bestrahlung mit 6oo R
(Tab. 5; Abb. 1 und 2).

Tabelle 5 enthält analog Tabelle 4 die statistischen Werte der LDH. Die Nierenhomogenate wiesen am 2. Tag nach der Vergiftung und der zusätzlichen Ganzkörperbestrahlung einen Abfall ihrer Aktivitäten um 5o % auf, der sich statistisch wegen der großen Streuung nicht sichern ließ. Die Leberhomogenate zeigten nur eine geringfügige Senkung ihrer Mittelwerte. Am 4. Tag trat in der Leber ein Anstieg der LDH-Aktivität auf, der jedoch keine Signifikanz ergab. Die Nierenhomogenate zeigten weiterhin eine Aktivitätsminderung. Am 6. und 8. Tag nach der Bestrahlung wiesen die durchschnittlichen Nierenaktivitäten keine sichtbaren Unterschiede auf. Sie waren gegenüber der Norm erniedrigt. Für beide Gruppen ließ sich infolge zu großer Varianz keine Sicherung bringen. Im Leberparenchym trat in diesen Tagen weiterhin ein Anstieg der Mittelwerte auf. Am 1o. Tag zeigte sich im Leberhomogenat weiterhin eine Zunahme der LDH-Aktivität, die sich nur geringfügig von der des 6. Tages unterschied. Die Niere wies einen Abfall ihrer Aktivität auf.

HBDH- und LDH-Aktivität im Serum
nach Schädigung durch CCl_4 und zusätzlicher Bestrahlung mit 6oo R
(Tab. 4 und 5; Abb. 3).

Die Aktivitäten von HBDH und LDH wiesen am 2. Tag einen starken Abfall im Serum auf. Für beide Enzyme war die Aktivitätsminderung signifikant. Am 4. Tag war für die HBDH der Aktivitätsrückgang weiterhin signifikant, während der Aktivitätsverlust für die LDH statistisch nicht gesichert werden konnte. Am 6. Tag nach der Bestrahlung war der Abfall der HBDH infolge zu großer Varianz nicht zu sichern, während die LDH-Aktivität signifikant gesenkt war. Der 8. Tag brachte noch einmal einen signifikanten Abfall der HBDH. Am 1o. Tag konnte der Aktivitätsrückgang für dieses Enzym statistisch nicht gesichert werden. Die LDH-Aktivitäten waren am 8. und 1o. Tag ebenfalls gesenkt. Jedoch ließ sich hier keine Signifikanz erbringen.

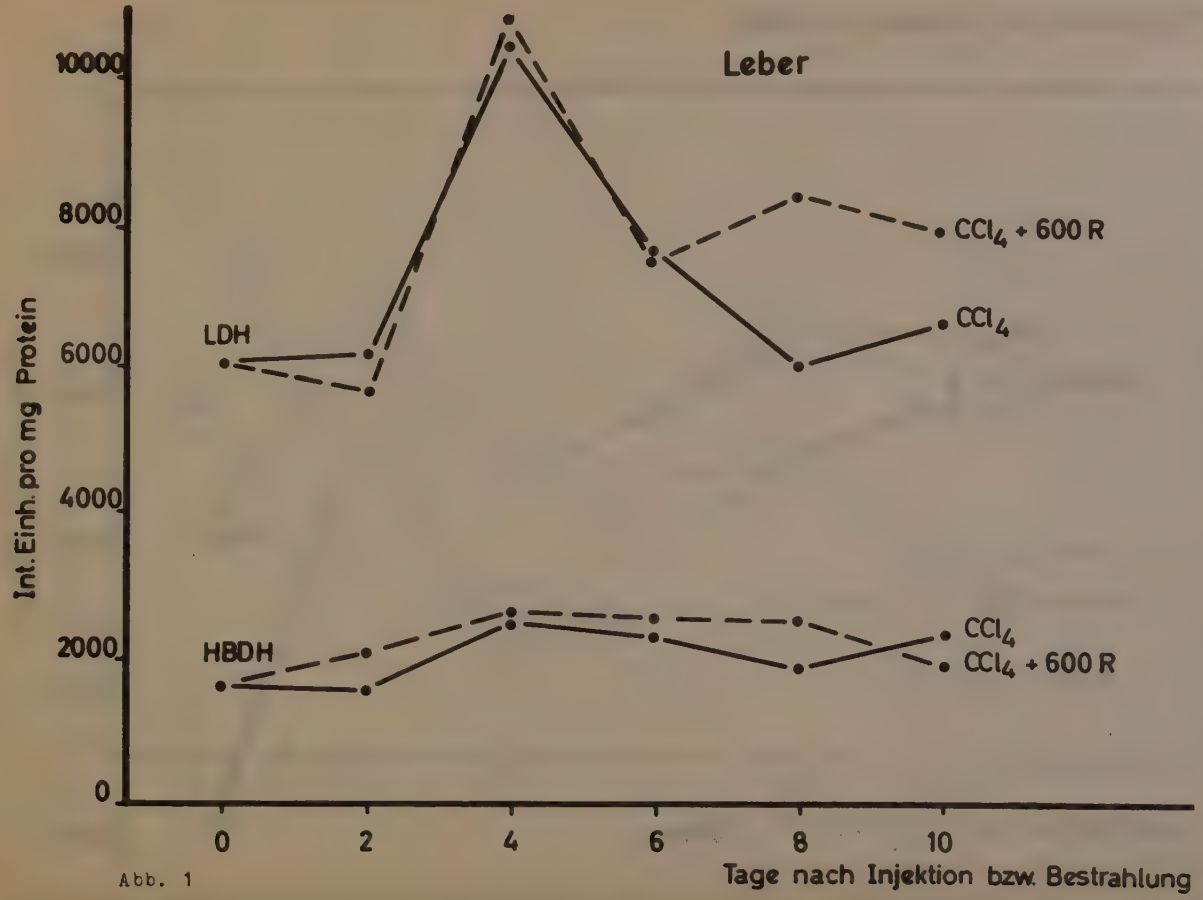

Leber
10000
8000
6000
4000
2000
0
Int. Einh. pro mg Protein
LDH
HBDH
CCl_4 + 600 R
CCl_4
CCl_4
CCl_4 + 600 R
0
2
4
6
8
10
Tage nach Injektion bzw. Bestrahlung

Abb. 1

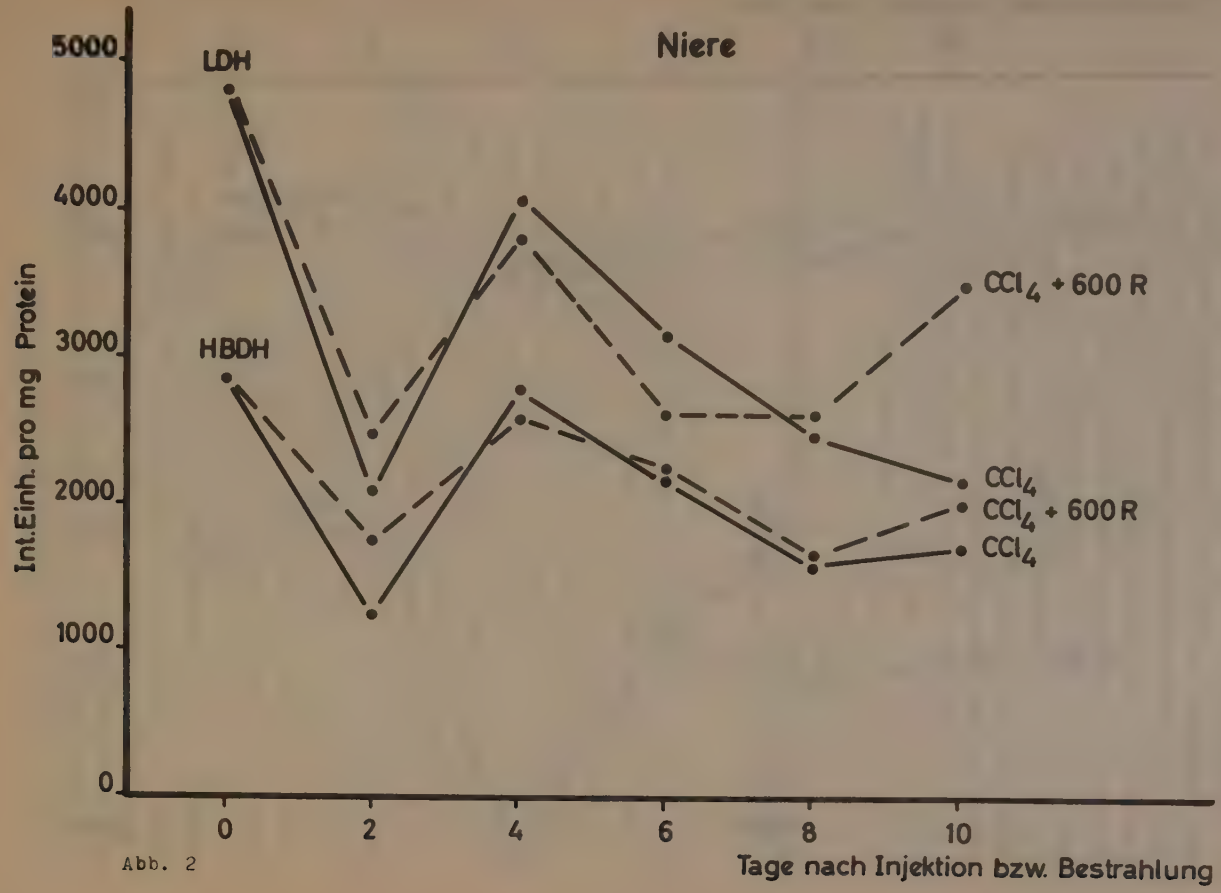

Niere
LDH
HBDH
CCl_4 + 600 R
CCl_4
CCl_4 + 600 R
CCl_4
Int.Einh. pro mg Protein
5000
4000
3000
2000
1000
0
0
2
4
6
8
10
Tage nach Injektion bzw. Bestrahlung

Abb. 2

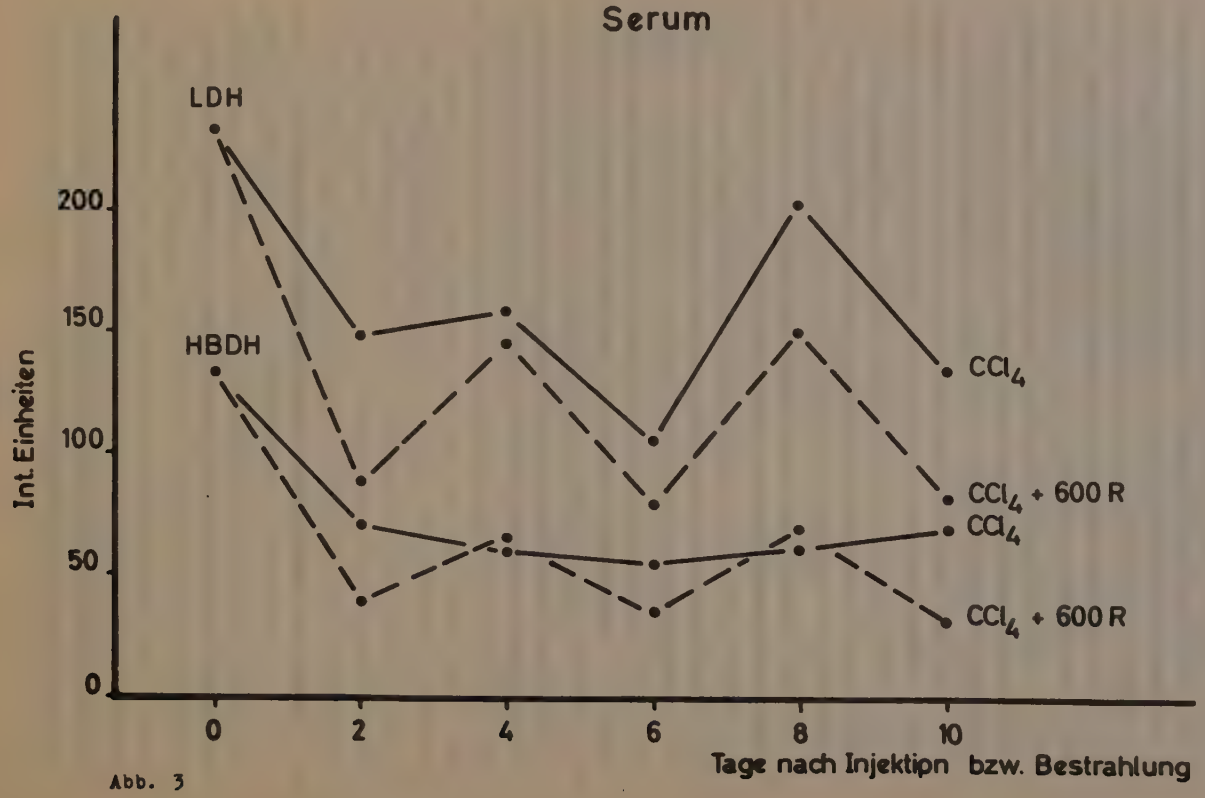

Serum
LDH
HBDH
200
150
100
50
0
Int. Einheiten
CCl_4
CCl_4 + 600 R
CCl_4
CCl_4 + 600 R
0
2
4
6
8
10
Tage nach Injektipn bzw. Bestrahlung

Abb. 3

Der Kurvenverlauf der HBDH- und LDH-Aktivitäten von Leber, Niere und Serum zeigte ein weitgehend paralleles Verhalten für die CCl_4 - geschädigten und die noch zusätzlich bestrahlten Tiere.
Die Kurven der LDH-Aktivität wiesen bei allen Untersuchungen größere Maxima auf als die der HBDH. Nur die HBDH-Kurven im Serum zeigen ein abweichendes Bild.
Der Kurvenverlauf der CCl_4 - geschädigten Tiere wies vom 2. Tag ab keine ausgesprochenen Maxima mehr auf, wie es bei der Kurve für die noch zusätzlich bestrahlten Tiere der Fall war.

VI. Diskussion

In den letzten Jahren wurden von zahlreichen Autoren (AMOROSO, LORENZ, LOSSEN und OSWALD; ELLIOT und WILKINSON; HANSON, JOHANSSON und SIEVERS; KARMEN, WROBLEWSKI und LA DUE; PAGLIARO und NOTARBARTOLO; ROSALKI und WILKINSON; SCHNEIDER, HEISE und LEHMANN; STICH und TSIRIMBAS) Aktivitätserhöhungen der Enzyme LDH, HBDH, GOT, GPT im menschlichen Blutserum bei einer Reihe von Krankheitsbildern sowie bei experimentell gesetzten Organläsionen z.B. mit CCl_4 (CAMERON und KARUNARANTE) mitgeteilt. Die in Klinik und Praxis durchgeführten Enzymbestimmungen zeigten bei akuten Tetrachlorkohlenstoffvergiftungen starke Enzymaktivitätserhöhungen. (MARKOFF und KAISER).

Die aus klinischen Beobachtungen beim Herzinfarkt, bei Leberparenchymschäden und Tumoren sowie aus tierexperimentellen Versuchen von verschiedenen Autoren (ELLIOT und WILKINSON; OSWALD, GÜNTHER und LORENZ; SCHINZ, HOLTHUSEN, LANGENDORFF, RAJEWSKI und SCHUBERT; SCHNEIDER, HEISE und LEHMANN; STICH und TSIRIMBAS; WIELAND und PFLEIDERER; WROBLEWSKI und LA DUE) gewonnenen Befunde deuten darauf hin, daß aus geschädigten bezw. zerfallenden Zellen Enzyme in das Serum einströmen und dort eine Erhöhung des normalen Serumspiegels bewirken. KÄRCHER dachte an Ladungsänderungen der Zellmembran, die zu einer Erhöhung der Permeabilität führen sollte. Der beim Menschen bei

akuter Tetrachlorkohlenstoffvergiftung festgestellte hohe Anstieg der Transaminasen deutete ebenfalls auf Nekroseherde sowie Permeabilitätsstörungen der Zellmembran hin. Elektronenmikroskopisch konnte bei einer solchen Vergiftung beobachtet werden, daß an der Menschenleber die Mitochondrien mit einer Permeabilitätssteigerung reagieren. (MARKOFF und KAISER)

Auf einem ähnlichen Mechanismus scheint der Anstieg der Dehydrogenasen (LDH, HBDH) im Rattenserum und in den untersuchten Organen zu beruhen.
Am 4. Tag nach der Bestrahlung bestand eine deutliche Enzymaktivitätserhöhung für HBDH und LDH im Leberhomogenat. Die Kurve für den Aktiviätsverlauf der LDH zeigte hier am 4. Tag ein steiles Maximum. Der Enzymreichtum der Leber an LDH äusserte sich hier sowie während der späteren Untersuchstage in einer starken Aktivitätserhöhung. Zu diesem Zeitpunkt konntenfür die HBDH- und LDH-Aktivitäten in der Leber der nur mit CCl_4 - geschädigten Kontrolltiere fast dieselben Aktiviäten bestimmt werden, was insofern überraschend war, da sie zeigten, daß zu diesem Zeitpunkt die zusätzliche Strahlenbelastung sich im Leberparenchym praktisch nicht nachweisen ließ. Erst vom 6. Tag ab war ein gering andersartiges Verhalten der Enzyme bei zusätzlicher Bestrahlung zu beobachten. Die am 8. Tag insbesondere bei der LDH auftretende stärkere Aktivitätserhöhung dürfte, da sich die Vergiftung enzymatisch jetzt nicht nachweisen ließ, lediglich auf den Strahleneffekt zurückzuführen sein.

Im Nierenhomogenat war im Unterschied zu der Leber für die geschädigten sowie für die mit einem zusätzlichen Röntgenschaden belasteten Ratten ein deutlicher Aktivitätsabfall der Dehydrogenasen zu beobachten. BRAUN, HORNUNG und HEISE berichten über Aktivitätsanstiege der GOT und GPT in den ersten Tagen nach Röntgenganzkörperbestrahlung in der Mäuseniere. Von AMOROSO, LORENZ, LOSSEN und OSWALD wurde eine Aktivitätsminderung der Enzyme im Dünndarm, Skelettmuskulatur und anderen Organen nach Röntgenganzkörperbestrahlung am 3. Tag gefunden. Für das Nierenhomo-

genau wurden dieselben Ergebnisse gewonnen. Die Strahlenwirkung schien nach diesen und von anderen Autoren (AMCROSO, LORENZ, LOSSEN und OSWALD; KÄRCHER; DIETHELM und LORENZ) beobachteten Ergebnissen in verschiedenen Organen ein differentes Bild zu zeigen. Die Rattenmilz, so berichten DIETHELM und LORENZ, reagierte auf Strahleneinfluß verschieden. In 9o % beobachteten sie histologische Veränderungen, in 1o % konnten diese nicht ermittelt werden.

Für beide Enzyme wurde im Serum ein signifikanter Abfall der Aktivitäten beobachtet. Das gilt sowohl für die gesäuligten Kontrolltiere als auch für die zusätzlich einer Röntgenbestrahlung unterzogenen Tiere. Dies war umso auffälliger, als man aus klinischen Untersuchungen bei Herzinfarkt und Leberschaden wußte, daß sich jeder massive Zelluntergang im Blutserum mit einer Aktivitätserhöhung der Transaminase sowie der Dehydrogenasen bemerkbar machte. Diese Befunde wurden erstmalig von WROBLEWSKI und LA DUE beobachtet. SCHNEIDER, HEISE und LEHMANN; STICH und TSIKLINSAS konnten diese Ereignisse insbesondere beim Infarktpatienten bestätigen. Da die Tetrachlorkohlenstoffvergiftung zu Nekrosenherden insbesondere in der Leber führte, hätte man eine Aktivitätssteigerung im Serum erwarten müssen. Der massive Zellzerfall im Organismus nach einer Röntgenganzkörperbestrahlung, der auf diese Intoxikation aufgepfropft wurde, hätte zu einer gewaltigen Aktivitätserhöhung im Serum führen müssen. Es kam jedoch in beiden Fällen, bei der akuten Tetrachlorkohlenstoffvergiftung sowie bei der zusätzlichen Strahlenbelastung, zu einem signifikanten Abfall der Aktivitäten im Serum. Desgleichen konten OSWALD, GÜNTHER und LORENZ einen signifikanten Abfall der LDH im Serum von Ratten nach Ganzkörperbestrahlung beobachten. Der Abfall des Proteingehaltes in den Organhomogenaten steht in Übereinstimmung mit Beobachtungen von STENDER und ELBERT, ebenfalls der erniedrigte Hämatokrit bei den bestrahlten Gruppen. Zwischen Hämatokrit, Eiweiß und Enzymaktivität konnte kein Zusammenhang gefunden werden.

Es war aufgrund dieser Untersuchungen nicht zu erkennen, daß bei einem vorgeschädigten Organismus eine zusätzliche Strahlenbelastung zu einer erheblichen Enzymänderung führte.

VII. Zusammenfassung

74 weiße Wistar-Ratten - im Gewicht von 18o g bis 28o g - wurden akut mit Tetrachlorkohlenstoff geschädigt. Die Hälfte der Tiere erhielt zusätzlich eine Röntgenganzkörperbestrahlung von 6oo R. Am 2., 4., 6., 8. und 1o. Tag nach der Bestrahlung wurden die Enzymaktivitäten der Lactatdehydrogenase (LDH) und α-Hydroxybutyratdehydrogenase (HBDH) in Leber, Niere und Serum bestimmt. Die CCl_4 - geschädigten Kontrolltiere wurden an den gleichen Tagen wie die zusätzlich strahlenbelasteten Tiere untersucht.

Im Serum und in den untersuchten Organen konnte als Folge der Tetrachlorkohlenstoffvergiftung eine Abnahme des Proteingehaltes beobachtet werden, während der Hämatokrti geringfügig anstieg. Bei den noch zusätzlich bestrahlten Ratten trat als Folge des Ionisationseffektes ein weiterer Abfall des Gesamteiweißes ein; der Hämatokrit war ebenfalls erniedrigt.

Im Leberhomogenat ließ sich für die HBDH-Aktivität während der gesamten Versuchsdauer ein Anstieg feststellen, mit Maximum am 4. Tag. Für die LDH-Aktivität war am 4. Tag ebenfalls der stärkste Anstieg in beiden Untersuchungsgruppen zu verzeichnen. Bei den CCl_4 - geschädigten Tieren lag die LDH-Aktivität am 8. Tag wieder im Bereich der Norm, um bis zum 1o. Tag gering anzusteigen. Bei den zusätzlich bestrahlten Ratten jedoch blieb die Aktivität bis zum 1o. Tag immer noch weitgehend über den Ausgangswerten.

Im Nierenhomogenat wiesen beide Untersuchungsgruppen einen Aktivitätsabfall der beiden Dehydrogenasen auf.

Im Serum wurde für beide Enzyme ein signifikanter Abfall der Aktivitäten beobachtet.

Eine erhebliche Aktivitätsänderung konnte bei einem vorgeschädigten Organismus trotz Strahlenbelastung nicht beobachtet werden.

Herrn Professor Dr. med. H. B r a u n
danke ich für die Überlassung des Themas,
Herrn Dr. med. G. Hornung für seine freundlichen und
wertvollen Ratschläge.

Herrn Professor Dr. med. E. W o l l h e i m
möchte ich für die Übernahme des Korreferates
sowie für die Überlassung eines Arbeitsplatzes
in seiner Klinik meinen ergebensten Dank
aussprechen.

VIII. Literatur

1. Amoroso, C.W., H. Lorenz, K. Lossen und H. Oswald — Strahlentherapie 121 (1963), 269 — Über den Einfluß von Röntgenganzkörperbestrahlung auf die Aktivität der Milchsäuredehydrogenase im Blutserum und in Organextrakten bei Ratten.

2. Bacq, Z.M. und P. Alexander — Grundlagen der Strahlenbiologie, Stuttgart 1958 Georg Thieme Verlag, S. 214

3. Biochemica Boehringer — Bestimmung der Lactatdehydrogenase im Serum.

4. Braun, H., G. Hornung und E.R. Heise — Strahlentherapie 122 (1963), 211 — Die Wirkung der Röntgenganzkörperbestrahlung auf die Fermentaktivität der Leucinamino-Peptidase, der Glutamat-Oxalat- und Glutamat-Pyruvat-Transaminase in verschiedenen Organen bei Mäusen.

5. Cameron, G.R. und A.E. Karunarante — J. Path. Bact. 42,1 (1936), 1 — Carbon tetrachloride cirrhosis in relation to liver regeneration.

6. Discher, R.
Z. f. Exp. Med. 136
(1962/63), 5oo
Die Tetrachlorkohlenstoffcirrhose der Ratte und ihre Therapiebeeinflussung durch Glucocorticoide mit und ohne gleichzeitige Verabreichung von Antibiotica und Androgenen.

7. Dixon, M.
Science 132
(196o), 1548
Nomenclature of the nicotinamide nucleotide coenzymes.

8. Diethelm, L. und H. Lorenz
Strahlentherapie 122
(1963), 222
Über die Unterschiede in der Reparation der strahlengeschädigten Rattenmilz.

9. Elliot, B.A. und J.H. Wilkonson
Lancet I
(1961), 698
Serum "alpha-hydroxybutyric-dehydrogenase" in myocardial infarction and in liver disease.

1o. Elliot, B.A. und J.H. Wilkinson
Lancet II
(1962), 71
The relative efficiences of some serum-enzyme tests in the diagnoses of myocardial infarction.

11. Geigy, J.R.
Documenta Geigy
Wissenschaftliche Tabellen
6. Auflage, 158

12. Hanson, A., B. Johansson and J. Sievers
Lancet I (1962), 167
Serum "alpha-hydroxybutyric-dehydrogenase in myocardial infarction and in liver disease.

13. Hochrein, H., H. Braun, M. Reinert, B. Kriegsmann
Strahlentherapie 120, 4 (1963), 587
Die Wirkung ionisierender Strahlen auf das Blutvolumen und den Elektrolytstoffwechsel des Herz- und Skelettmuskels bei Ratten.

14. Kabakow, B. und W. Antopol
Arch. intern. Med. 110 (1962), 331.
Serum enzyme changes during Treatment of cancer.

15. Karlson, P.
Lehrbuch der Biochemie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1961)

16. Karmen, A., J. Wroblewski und J.S. La Due
J. clin. Invest. 34 (1955), 126
Transaminase activity in human blood.

17. Kärcher, K.H.
Strahlentherapie 121,1 (1963), 83
Prüfung der Strahlenschutzwirkung verschiedener Substanzen mit Hilfe enzymatischer und histochemischer Untersuchungen.

18. Krey, W.D.

Z. f. Exp. Med. 136
(1936), 535-542
Beeinflussung der Tetrachlorkohlenstoffcirrhose durch Leberextrakte, Lipocaic, Sulfonamidderivate und Sulfhydrilverbindungen.

19. Lowry, O. H.,
N. J. Rosebrough,
A.L. Farr und
J. R. Randall

J. biol. Chem. 193
(1951), 265
Protein Measurement with the Folin Phenol Reagent.

2o. Markoff, N. und
E. Kaiser

Krankheiten der Leber und der Gallenwege in der Praxis.
Stuttgart 1962
Intrahepatische Cholostase.

21. Mc Donald, R.E.,
R.E. Jensen,
H.C. Urry,
V.S. Bolin und
P.B. Price

American J. Roentgenol. 74
(1955), 7o1
A study of the irradiation syndrome
I. Water, Electrolyte and
Nitrogen Balances.

22. Oswald, H.,
P. Günther und
W. Lorenz

Strahlentherapie 1o9, 2/3
(1959), 331
Über den Einfluß von Röntgenganzkörperbestrahlung auf die Aktivität der LDH sowie der GOT und GPT im Blutserum bei Ratten.

23. Pagliaro, L. und
A. Notarbartolo

Lancet I
(1962), 1o43
HBDH in the diagnosis of myocardial infarction.

24. Popper, H. und F. Schaffner
Die Leber, Struktur und Funktion. Stuttgart 1961, 451-458
Die akute CCl_4 - Vergiftung.

25. Richterich, R., P. Schafroth, J.P. Colombo und F. Temperli
Klinische Wochenschrift 39,19 (1961), 987-989
Die Wahl von Enzymeinheiten bei diagnostischen Untersuchungen.

26. Röttger, P.
Z. f. Exp. Med. 136 (1962), 486
Die Thioacetamid-Cirrhose der Ratte und ihre Beeinflussung durch Glucocorticoide, Androgene und Tolbutamid.

27. Rosalki, S.B. und J. Wilkinson
Nature 188 (196o), 111o
Reduction of alpha-ketobutyrat by human serum.

28. Schinz, H.R., H. Holthusen, H. Langendorff, B. Rajewski und G. Schubert
Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuclearmedizin und Krebsforschung. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1959

29. Schneider, K.W., E.R. Heise und F.G. Lehmann
Med. Klinik 51 (1963), 2o75
Die diagnostische Bedeutung verschiedener Enzymreaktionen für die Diagnose des Herzinfarktes.

3o. Schneider, K.W., E.R. Heise und F.G. Lehmann
Enzymologica 4 (1964), 1
Klinische Untersuchungen über die HBDH und deren Bedeutung für die Differenzialdiagnostik.

31. Schneider, K.W., E.R. Heise und F.G. Lehmann

Verh. dtsch. Gesellschaft innerer Medizin 69. Kongress (1963), 182

Untersuchung der HBDH bei verschiedenen inneren Krankheiten und ihre klinisch-diagnostische Bedeutung gegenüber anderen Enzymaktivitäten.

32. Stender, K.S. und O. Elbert

Strahlentherapie 89 (1952), 275

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung des Serumeiweißbildes durch eine Ganzkörperbestrahlung mit 500 R und 1000 R

33. Stich, W. und A. Tsirimbas

"Der Internist". Organ des Berufsverbandes der dtsch. Internisten. 2 (1961)

Die Enzymdiagnostik des Herzinfarktes.

34. Weber, E.

Grundriss der biologischen Statistik. Jena (1956)

35. Wieland, Th. und G. Pfleiderer

Biochem. Zeitschrift 329 (1957), 112

Nachweis der Heterogenität von Milchsäure-Dehydrogenase verschiedenen Ursprungs durch Träger-Elektrophorese.

36. Wieland, Th. und G. Pfleiderer

Biochem. Zeitschrift 331 (1959), 1o3
Über die Verschiedenheit der Milchsäure-Dehydrogenase. Vergleiche der Milchsäure-dehydrogenasen aus verschiedenen Rattenorganen.

37. Wroblewski, J. and J.S. La Due

Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 91 (1956), 569
Lactic-dehydrogenase-activity in blood.

L E B E N S L A U F

Am 5.11.1940 wurde ich, Christa H e i n e n , als Tochter des Dr. med. Hermann Heinen und seiner Ehefrau Marlies Heinen geb. Becker in Köln-Lindenthal geboren.
Meine Einschulung erfolgte im April 1947 in Bergheim/Erft. Ein halbes Jahr später zogen wir nach Unna/Westfalen, wo mein Vater Chefarzt der chirurgischen Abteilung des Katharinen-Hospitals wurde. Im April 1951 legte ich die Aufnahmeprüfung zum Besuch des neusprachl. Mädchengymnasiums ab. Nach 9-jähriger Schulzeit bestand ich am 7.3.1960 die Reifeprüfung. Mein medizinisches Studium begann ich an der Universität Freiburg, wo ich am 14. April 1961 das Vorphysikum ablegte. Am 2. Nov. 1962 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung an der Universität Würzburg. Nach 2 Auslandssemestern in Wien und Innsbruck kehrte ich an die Universitätsklinik Würzburg zurück, hier legte ich im Dezember 1965 mein Staatsexamen ab. Am 15. Februar 1966 trat ich auf der chirurgischen Abteilung des Katharinen-Hospitals in Unna meine erste Medizinalassistentenstelle an. Am 1. Januar 1967 wechselte ich auf die interne Abteilung des gleichen Hauses.
Im 10. Semester überließ mir Herr Professor Dr. Braun freundlicherweise das Thema zu meiner Doktorarbeit.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.
Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Christa Heinen

BÖHLER-DRUCK

87 WÜRZBURG, Wirsbergstr. 10
Tel. 54143